

METHOD FOR PRODUCING ISOINDOLONE DERIVATIVE

Patent number: JP2001328979
Publication date: 2001-11-27
Inventor: MURAKAMI MAKOTO
Applicant: TOYAMA CHEMICAL CO LTD
Classification:
- International: C07D209/46; C07B61/00; C07D209/00; C07B61/00; (IPC1-7): C07B61/00; C07D209/46
- european:
Application number: JP20010070310 20010313
Priority number(s): JP20010070310 20010313; JP20000071383 20000315

Report a data error here

Abstract of JP2001328979

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for industrially producing an isoindolone derivative or its salt useful as a raw production material for a quinolone derivative represented by an excellent antimicrobial agent T-3811. **SOLUTION:** This method for producing an isoindolone derivative expressed by general formula [2] (wherein X expresses H or a halogen; R1 expresses an alkyl; R4 expresses H, an amino protecting group, a (substituted) alkyl or a (substituted) alkenyl) or its salt is to react a phenylalkylamine derivative [1] with carbon monoxide in one step or multistep in the presence of a metal compound and is useful for industrially producing the isoindolone derivative or its salt.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

* NOTICES *

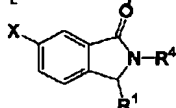
JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

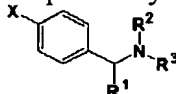
CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula [** 1]



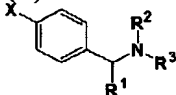
the manufacture approach of obtaining the iso in DORON derivative expressed with ";R1 shows an alkyl group and;R4 show a hydrogen atom, an amino protective group, the alkyl group that may be permuted, and the alkenyl radical which may be permuted for a hydrogen atom or a halogen atom in X among a formula, respectively", or its salt -- setting -- a general formula [** 2]



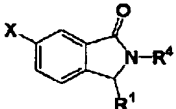
X and R1 have the same semantics as the above among a formula. ";R2 and R3 the same -- or -- differing -- a hydrogen atom, an amino protective group, and the alkyl group that may be permuted -- the monocycle type of 3 - 8 member or 2 ring type nitrogen-containing heterocycle type machine with which the saturation formed with the nitrogen atom which the alkylidene radical by which R2 and R3 may be permuted by becoming together, or R2 and R3 join together at the end mutually, and adjoins, or partial saturation may be permuted is shown, respectively. The iso in DORON derivative characterized by making a carbon monoxide react to the phenyl alkylamine derivative which is " and is expressed on a single step or a multistage story under existence of metallic compounds, or the manufacture approach of the salt.

[Claim 2] The iso in DORON derivative according to claim 1 whose approach to which a carbon monoxide is made to react is the approach of of following (1), (2), or (3), or the manufacturing method of the salt.

(1) General formula [** 3]

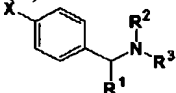


the general formula [** 4] characterized by making a carbon monoxide react to the phenyl alkylamine derivative expressed with "X, R1, R2, and R3 have the same semantics as the above among a formula" under existence of an oxidizer or nonexistence further under existence of metallic compounds



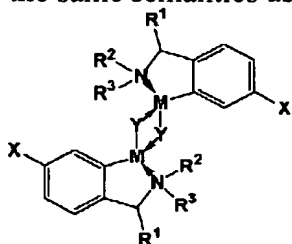
manufacturing method [of the iso in DORON derivative expressed with "R1, R4, and X have the same semantics as the above among a formula", or its salt];

(2) General formula [** 5]

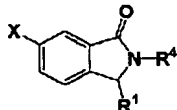


metallic compounds are reacted to the phenyl alkylamine derivative expressed with "X, R1, R2, and R3 have

the same semantics as the above among a formula" -- making -- a general formula and [Formula 6]

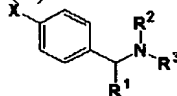


the general formula and [Formula 7] which obtain the metal complex expressed with "X, R1, R2, and R3 have the same semantics as the above, and; M shows among a formula the ASETATO radical by which; Y may be permuted in the metal atom, respectively", and are subsequently characterized by making a carbon monoxide react

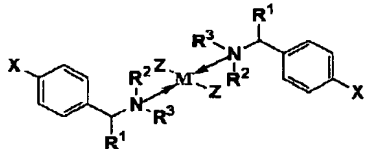


manufacturing method [of the iso in DORON derivative expressed with "R1, R4, and X have the same semantics as the above among a formula", or its salt];

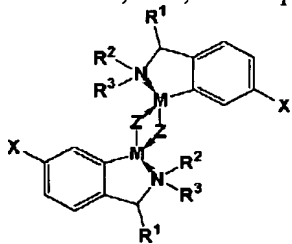
(3) General formula [** 8]



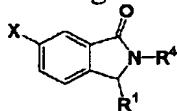
metallic compounds are reacted to the phenyl alkylamine derivative expressed with "X, R1, R2, and R3 have the same semantics as the above among a formula" -- making -- a general formula and [Formula 9]



the complex expressed with "X, R1, R2, R3, and M have the same semantics as the above, and; Z shows among a formula a halogen atom or the ASETATO radical which may be permuted, respectively" is obtained, and, subsequently silver salt is reacted -- making -- a general formula and [Formula 10]



the general formula and [Formula 11] which obtain the metal complex expressed with "X, R1, R2, R3, M, and Z have the same semantics as the above among a formula", and are characterized by subsequently making a carbon monoxide react



the manufacturing method of the iso in DORON derivative expressed with "R1, R4, and X have the same semantics as the above among a formula", or its salt.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

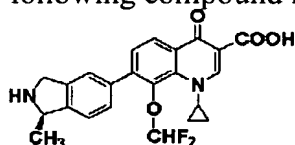
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

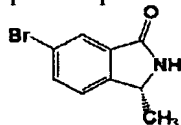
[Field of the Invention] This invention relates to the manufacturing method of an iso in DORON derivative useful as a manufacture raw material of the quinolone derivative which is the outstanding antimicrobial agent indicated by the international public presentation WO 97/29102.

[0002]

[Description of the Prior Art] The compound and division which have a 1-alkyl-5-iso indoline derivative among the quinolone derivatives indicated by the international public presentation WO 97/29102, the following compound named T-3811 [** 12]



They are ** and the compound which was excellent as an antimicrobial agent. And in the international public presentation WO 99/21849, it is a degree type [** 13] as manufacture intermediate field of T-3811.



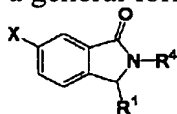
-6-BUROMO-3-methyl - come out of and expressed (3R) -- 2 and 3 -- it is indicated that - dihydro-1H-iso indole-1-ON can be used. Conventionally, this 3-alkyl-6-halogeno iso in DORON derivative was manufactured by the approach of going via RICHIO-ization by RICHIO-ized agents, such as alkyl lithium or an aryl lithium, in a phenyl alkylamine derivative (JP,11-269179,A).

[0003]

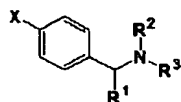
[Problem(s) to be Solved by the Invention] In the synthesis method of the conventional 3-alkyl-6-halogeno iso in DORON derivative, there were many the routing counters, 2 equivalence of RICHIO-ized agents, such as alkyl lithium for which a low-temperature reaction condition is further needed, or an aryl lithium, had to be used to the raw material, it is industrially disadvantageous and the more excellent manufacturing method was searched for.

[0004]

[Means for Solving the Problem] this invention person inquired wholeheartedly so that he may find out the manufacturing method which obtains a 3-alkyl-6-halogeno iso in DORON derivative simple. Consequently, a general formula [** 14]



the manufacture approach of obtaining the iso in DORON derivative expressed with ";R1 shows an alkyl group and;R4 show a hydrogen atom, an amino protective group, the alkyl group that may be permuted, and the alkenyl radical which may be permuted for a hydrogen atom or a halogen atom in X among a formula, respectively", or its salt -- setting -- a general formula [** 15]



X and R1 have the same above semantics among a formula. ";R2 and R3 the same -- or -- differing -- a hydrogen atom, an amino protective group, and the alkyl group that may be permuted -- the monocycle type of 3 - 8 member or 2 ring type nitrogen-containing heterocycle type machine with which the saturation formed with the nitrogen atom which the alkylidene radical by which R2 and R3 may be permuted by becoming together, or R2 and R3 join together at the end mutually, and adjoins, or partial saturation may be permuted is shown, respectively. " -- it came to complete a header and this invention for it being the industrial manufacturing method excellent in the manufacture approach of the iso in DORON derivative characterized by making a carbon monoxide react to the phenyl alkylamine derivative expressed on a single step or a multistage story under existence of metallic compounds, or its salt.

[0005] Hereafter, this invention is explained to a detail. Unless it refuses especially in this specification, with a halogen atom A fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, or an iodine atom with; alkyl group For example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, The shape of a straight chain, such as isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, and octyl, and branched chain-like C1-10 alkyl group with; low-grade alkyl group With; alkenyl radical, the shape of a straight chain, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, and pentyl, and branched chain-like C1-5 alkyl group for example, for example With; low-grade alkenyl radical, the shape of a straight chain, such as vinyl, an allyl compound, isopropenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl one, heptenyl, and OKUTENIRU, and a branched chain-like C2-10 alkenyl radical for example The shape of a straight chain, such as vinyl, an allyl compound, isopropenyl, butenyl, and pentenyl, and a branched chain-like C2-5 alkenyl radical with; cycloalkyl radical C3-6 cycloalkyl radicals, such as cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, and cyclohexyl, for example, with; alkoxy group For example, methoxy and ethoxy **n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, The C1-10 alkoxy group of the shape of the shape of a straight chain, such as pentyloxy one, hexyloxy one, heptyloxy, and octyloxy, and a branched chain with; lower alkoxy group For example, the shape of a straight chain and branched chain-like C1-5 alkoxy groups, such as methoxy and ethoxy **n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, and pentyloxy one;

[0006] With an alkanoloxyl radical, for example, acetoxyl, propanoyloxy, The shape of a straight chain, such as n-butanoyloxy and pivaloyloxy one, and a branched chain-like C1-10 alkanoloxyl radical with; alkanoloxyl alkyl group For example, acetoxyl methyl, propanoyl oxymethyl, n-butanoyl oxymethyl, Pivaloyloxymethyl, 1-acetoxyl ethyl, 1-propanoyloxy ethyl, With; alkoxyalkyl group, the alkyl group permuted by the shape of a straight chain, such as 1-n-butanoyloxy ethyl and 1-pivaloyloxy ethyl, and the branched chain-like C1-10 alkanoloxyl radical for example Methoxymethyl, ethoxy methyl, n-propoxy methyl, isopropoxy methyl, n-butoxy methyl, iso butoxy methyl, sec-butoxy methyl, tert-butoxy methyl, pentyl oxymethyl, hexyl oxymethyl, Alkyl group permuted by the shape of a straight chain, such as heptyl oxymethyl, octyl oxymethyl, 1-methoxy ethyl, 1-ethoxyethyl, 1-n-propoxy ethyl, 1-isopropoxy ethyl, and 1-n-butoxy ethyl, and branched chain-like C1-10 alkoxy group;

[0007] N, N'-dimethyl ureido, N, N'-diethyl ureido and N, and N'-diisopropyl ureido in;N and an N'-dialkyl ureido alkyl group for example, [radical / N and / N'-dialkyl ureido] Alkyl group permuted by the - diisopropyl ureido methyl, and N'N, N'-dimethyl ureido ethyl and N, and N'N [, such as - diethyl ureido ethyl,], N'-dialkyl ureido radical; [- dimethyl ureido methyl, and N'N N'-diethyl ureido methyl, N, and] [N, and]

[0008] With an alkylidene radical, C1-10 alkylidene radicals, such as ethylidene, n-propylidene, and isopropylidene, with a; low-grade alkoxy carbonyl group For example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxy carbonyl, Isopropoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, iso butoxycarbonyl, With; low-grade alkylamino radical, the shape of a straight chain, such as sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, and pentyloxy carbonyl, and a branched chain-like C1-5 alkoxy-CO-radical for example Methylamino, ethylamino, propylamino, butylamino, pentylamino, ; aryl group is phenyl and a naphthyl group about the amino group permuted by the shape of a straight chain, such as dimethylamino, diethylamino, methylethylamino, dipropylamino, dibutylamino, and dipentyl amino, and branched chain-like C1-5 alkyl group.;

[0009] With a nitrogen-containing heterocycle type machine, for example, aziridinyl, azetidiny, pel hydroazepinyl, Perhydro azo SHINIRU, pyrrolyl, pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, Imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, mol HORINIRU, Thio mol HORINIRU, quinolyl, dihydroquinolyl, dihydroiso

quinolyl, Kino RIJINIRU, tetrahydro kino RINIRU, tetrahydro iso kino RINIRU, Quinuclidinyl, thiazolyl, tetra-ZORIRU, thiadiazolyl, pylori nil, Imidazo RINIRU, imidazolidinyl, PIRAZORINIRU, PIRAZORIJINIRU, One or more nitrogen atoms are included as a different term atom which forms these rings, such as Puri Nils, indazolyl, and a TORIAJI nano nil radical. The heterocycle type machine of 3 members which may contain one more or more oxygen atoms or sulfur atoms - 8 membered-ring, the condensed ring, or a bridge formation ring with; heterocycle type machine 4 members containing one or more different term atoms chosen from an oxygen atom, a nitrogen atom, and a sulfur atom as a different term atom which forms this ring, 5 members, six membered-rings, or those condensed rings -- for example OKISETANIRU, CHIETANIRU, azetidiny, a furil, pyrrolyl, thienyl, Oxazolyl, iso oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, iso thiazolyl, Pyrrolidinyl, benzofuranyl one, benzothiazolyl, pyridyl, quinolyl, Pyrimidinyl, mol HORINIRU, morpholino, piperidino, piperazinyl, Pyrrolidinonyl, piperidino nil, hexahydro thoriadinyl, TORIAJI nano nil, dihydrokino nil, tetrahydro kino nil, and an imidazolidinyl radical with; metal atom Transition-metals atoms, such as palladium, platinum, cobalt, a ruthenium, a rhodium, and nickel, etc. are meant, respectively.

[0010] As an amino protective group of the amino group and a low-grade alkylamino radical All the radicals that can be used as a protective group of the usual amino group are included. For example TORIKURORO ethoxycarbonyl, TORIBUROMO ethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitro benzyloxycarbonyl, o-BUROMO benzyloxycarbonyl, Chloro acetyl, trifluoro acetyl, (Monod, G, tree) Phenylacetyl, the formyl, acetyl, benzoyl, tert-amyl oxy carbonyl, tert-butoxycarbonyl, p-methoxybenzyloxy carbonyl, 3, 4-dimethoxy benzyloxycarbonyl, 4-(phenylazo) benzyloxycarbonyl, 2-furfuryl oxy-carbonyl, diphenyl methoxycarbonyl, 1 and 1-dimethyl propoxy carbonyl, isopropoxycarbonyl, Phthloyl, succinyl one, alanyl, leucyl, 1-adamantyloxy carbonyl, Acyl groups, such as 8-quinolyl oxy-carbonyl and pivaloyl; Benzyl, Diphenyl methyl And aralkyl radical [, such as trityl,]; 2-nitro phenylthio And G low-grade alkylamino-low-grade alkylidene radicals, such as alkyl - [, such as aryl thio radical; methane sulfonyls, such as 2 and 4-dinitro phenylthio, and p-tosyl,] or aryl-sulfonyl group;N, and N-dimethylamino methylene; Benzylidene, Al, such as 2-hydroxy benzylidene, 2-hydroxy-5-chloro benzylidene, and 2-hydroxy-1-naphthyl methylene - Nitrogen-containing heterocycle type alkylidene radical; cyclohexylidene, such as low-grade alkylidene radical;3-hydroxy-4-pyridyl methylene, 2-ethoxycarbonyl cyclohexylidene, 2-ethoxycarbonyl cyclo cutting-pliers RIDEN, 2-acetyl cyclohexylidene and diaryl -, such as cyclo alkylidene radical; diphenyl phosphoryl, such as 3 and 3-dimethyl-5-oxy-cyclohexylidene, and dibenzyl phosphoryl, or JIARU - low-grade -- alkyl phosphoryl group;5-methyl-2-oxo--2H-1 -- Oxygenated heterocycle type alkyl groups, such as 3-JIOKI SOL-4-IRU-methyl; 1, 3-dimethyl - Permutation silyl radicals, such as nitrogen-containing heterocycle type machine [, such as 1, 3 and 5-TORIAJI nano nil,]; and trimethylsilyl, etc. are mentioned.

[0011] As a carboxyl protective group, all the radicals that can be used as a protective group of the usual carboxyl group are included. For example Methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 1, and 1-dimethyl propyl, alkyl group [, such as butyl and tert-butyl,]; -- aryl group [, such as phenyl and naphthyl,]; -- benzyl -- Aralkyl radicals, such as diphenyl methyl, trityl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, and bis(p-methoxyphenyl) methyl; Acetyl methyl, Benzoyl methyl, p-nitrobenzo ylmethyl, p-bromobenzo ylmethyl halogeno-low-grade alkyl-group;2- and acyl -, such as p-methane sulfonyl benzoyl methyl, -- low-grade -- oxygenated heterocycle type machine [, such as alkyl group;2-tetrahydropyranyl and 2-tetrahydrofuranyl]; -- 2, 2, and 2-trichloroethyl etc. Low-grade alkyl silyl-low-grade alkyl groups, such as ethyl; Acetoxy methyl, (Trimethylsilyl) acyloxy -, such as propionyl oxymethyl and pivaloyloxymethyl, -- low-grade -- nitrogen-containing heterocycle type -, such as alkyl group; phthalimidomethyl and succinimide methyl, -- low-grade -- cycloalkyl radical [, such as alkyl group; cyclohexyl,]; -- methoxymethyl -- Methoxyethoxymethyl And 2- (Trimethylsilyl) low-grade alkoxy -, such as ethoxy methyl, -- low-grade -- Al-low-grade alkoxy -, such as alkyl group; benzyloxymethyl, -- low-grade -- low-grade alkylthio-low-grade alkyl group [, such as alkyl group; methyl thiomethyl and 2-methylthio ethyl]; -- Aryl thio-low-grade alkyl groups, such as phenyl thiomethyl; 1 and 1-dimethyl-2-propenyl, Low-grade alkenyl radical; and trimethylsilyl, such as 3-methyl-3-butenyl and an allyl compound, Permutation silyl radicals, such as triethyl silyl, triisopropyl silyl, diethyl isopropyl silyl, tert-butyl dimethylsilyl, tert-butyl phenylsilyl, diphenyl methyl silyl, and tert-butyl methoxyphenyl silyl, etc. are mentioned.

[0012] As a hydroxyl protective group, all the radicals that can be used as a protective group of the usual hydroxyl are included. For example Benzyloxycarbonyl, 4-nitro benzyloxycarbonyl, 4-BUROMO benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxy carbonyl, 3, 4-dimethoxy benzyloxycarbonyl, methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, 1, and 1-dimethyl propoxy carbonyl, Isopropoxycarbonyl, isobutyloxy carbonyl, diphenyl methoxycarbonyl, 2, 2, and 2-TORIKURORO ethoxycarbonyl, 2 and 2, 2-

TORIBUROMO ethoxycarbonyl, 2-(trimethylsilyl) ethoxycarbonyl, 2-(phenyl sulfonyl) ethoxycarbonyl, 2-(triphenyl HOSUHONIO) ethoxycarbonyl, 2-furfuryl oxy-carbonyl, 1-adamantyloxy carbonyl, vinyloxy carbonyl, allyloxy carbonyl, S-benzyl thiocarbonyl, 4-ethoxy-1-naphthyloxy carbonyl, 8-quinolyl oxy-carbonyl, acetyl, the formyl, chloro acetyl, Dichloro acetyl, trichloroacetyl, trifluoro acetyl, methoxy acetyl, Acyl groups, such as phenoxy acetyl, pivaloyl, and benzoyl; Methyl, permutations, such as tert-butyl, 2 and 2, 2-trichloroethyl, and 2-trimethylsilyl ethyl, -- low-grade -- an alkyl group; allyl compound etc. is low-grade -- alkenyl radical; benzyl -- Aalkyl radicals, such as p-methoxybenzyl, 3, 4-dimethoxy benzyl, diphenyl methyl, and trityl; A tetrahydro furil, Oxygenated ***** sulfur-containing heterocycle type machines, such as tetrahydropyranyl and tetrahydro thio pyranil; Methoxymethyl, Methyl thiomethyl, benzyloxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2, 2, and 2-TORIKURORO ethoxy methyl, 2-(trimethylsilyl) ethoxy methyl, Low-grade ARUZAKISHI - and low-grade alkylthio-low-grade alkyl groups, such as 1-ethoxyethyl and 1-methyl-1-methoxy ethyl; Low-grade alkyl -, aryl-sulfonyl group;, and trimethylsilyl, such as a methane sulfonyl and p-tosyl, Permutation silyl radicals, such as triethyl silyl, triisopropyl silyl, diethyl isopropyl silyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butylphenylsilyl, diphenyl methyl silyl, and tert-butyl methoxyphenyl silyl, etc. are mentioned.

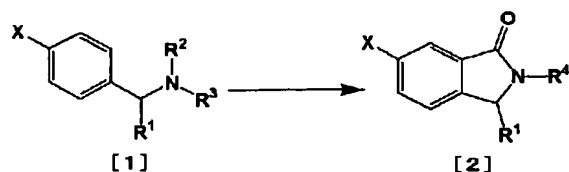
[0013] The alkyl group of R2 and R3, the alkylidene radical to which R2 and R3 became together, and R2 and R3 join together at the end mutually. the monocycle type of 3 - 8 member of the saturation formed with an adjoining nitrogen atom, or partial saturation, or 2 ring type nitrogen-containing heterocycle type machine; -- the alkyl group of R4, and alkenyl radical; -- ASETATO radical [of Y]; -- as a substituent of the ASETATO radical of Z A halogen atom, a cyano group, the carboxyl group that may be protected, the hydroxyl which may be protected, The amino group which may be protected, the low-grade alkylamino radical which may be protected, A low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a low-grade alkoxy carbonyl group, An aryl group, a cycloalkyl radical, a low-grade alkenyl radical, an alkoxy group, The low-grade alkyl group permuted by the alkanoloxo radical, iso indolo nil radical, N, and N'-dialkyl ureido radical and the halogen atom may be mentioned, and each substituent of R2, R3, and R4 may be further permuted by these one or more radicals.

[0014] Or it differs. in the manufacturing method of this invention, R2 and R3 are the same preferably -- The alkylidene radical by which a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or R2 and R3 may be permuted by becoming together, or R2 and R3 join together at the end mutually. The monocycle type of 3 - 8 member or 2 ring type nitrogen-containing heterocycle type machine with which the saturation formed with an adjoining nitrogen atom or partial saturation may be permuted is mentioned. That R2 and R3 are the same or the alkylidene radical by which you may permute by differing and a methyl group, an ethyl group, and R2 and R3 becoming together, and R2 and R3 join together at the end mutually still more preferably. The monocycle type of 3 - 8 member or 2 ring type nitrogen-containing heterocycle type machine with which the saturation formed with an adjoining nitrogen atom or partial saturation may be permuted is mentioned, and an N and N'-dialkyl TORIAJI nano nil radical is mentioned still more preferably. An N and N'-dimethyl TORIAJI nano nil radical is mentioned further much more preferably. Moreover, preferably, N and an N'-dialkyl ureido alkyl group are mentioned for R4 to a hydrogen atom, the low-grade alkyl which may be permuted, iso indolo nil, and an alkenyl radical list, and a methyl group, an ethyl group, an iso indolo nil methyl group, the alkenyl that may be permuted, alkoxy alkyl, an alkanoloxo alkyl group and N, and an N'-dialkyl ureido methyl group are mentioned still more preferably. Still more preferably, N and an N'-dialkyl ureido methyl group are mentioned and N and an N'-dimethyl ureido methyl group are mentioned further much more preferably. Moreover, palladium and platinum are mentioned for M and palladium is mentioned more preferably. Moreover, the ASETATO radical by which Y may be permuted by the halogen atom is mentioned preferably, the ASETATO radical which may be permuted by the fluorine atom is mentioned more preferably, and an ASETATO radical is mentioned still more preferably. Moreover, the ASETATO radical by which Z may be permuted by the halogen atom is mentioned preferably, the ASETATO radical which may be permuted by the fluorine atom is mentioned more preferably, and an ASETATO radical is mentioned still more preferably.

[0015] Next, the manufacture approach of this invention is explained. In addition, it sets to explanation of the manufacturing method of this invention, and Ac is an acetyl group ;P h shows a phenyl group.

[Manufacturing method 1]

[Formula 1]

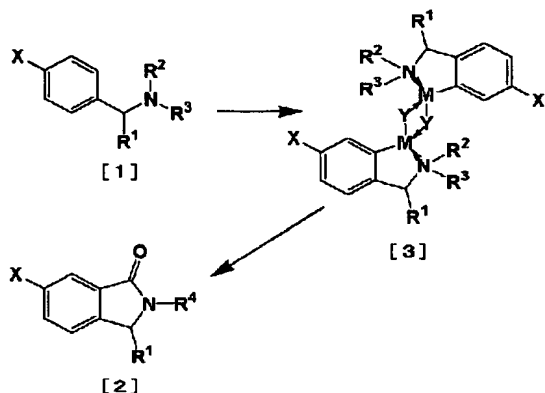


"R1, R2, R3, R4, and X have the same semantics as the above among a formula."

[0016] (1) The compound of a general formula [2], the compound of the process general formula [2] of the salt, or its salt can be manufactured by making the compound of a general formula [1], or its salt react to the bottom of existence of an oxidizer or nonexistence with a carbon monoxide under existence of metallic compounds. As a solvent used for this reaction, for a reaction, that what is necessary is just what is not bad influence ***** for example aliphatic hydrocarbon [, such as n-hexane and a cyclohexane,]; -- halogenated hydrocarbon [, such as a methylene chloride and chloroform,]; -- a tetrahydrofuran -- Ether, such as 1 and 2-dimethoxyethane and dioxane; Benzene, Toluene And aromatic hydrocarbon [, such as a xylene,]; Nitril, such as organic-acids [, such as an acetic acid and trifluoroacetic acid,]; and an acetonitrile, is mentioned. sulfoxides [, such as dimethyl sulfoxide,]; -- amides [, such as N.N-dimethylformamide,]; -- ester [, such as ethyl acetate,]; -- these solvents You may mix and use it. With the metallic compounds used for this reaction, palladium, platinum, cobalt, Transition-metals atoms, such as a ruthenium, a rhodium, and nickel, a formic acid, an acetic acid, A propionic acid, trifluoroacetic acid, butanoic acid, an isobutyric acid, a pivalic acid, a phenylacetic acid, Diphenylacetic acid, a triphenyl acetic acid, a benzoic acid, a hydroxybenzoic acid, Carboxylic-acid systems, such as a methyl benzoic acid, a dimethyl benzoic acid, and a trifluoro benzoic acid; A formic acid, An acetic acid, a propionic acid, butanoic acid, an isobutyric acid, a pivalic acid, a phenylacetic acid, diphenylacetic acid, A triphenyl acetic acid, a benzoic acid, a hydroxybenzoic acid, a methyl benzoic acid, The amide system drawn from carboxylic acids, such as a dimethyl benzoic acid and a trifluoro benzoic acid; Triphenyl phosphine, 1, such as phosphine system; acetyl, acetones, etc., such as a thoria RUKOKISHI phosphine which has a tree o-tolyl phosphine, the trialkylphosphine which has the alkyl group of carbon numbers 1-6, and the alkyl group of carbon numbers 1-6, 3-diketone system; A fluorine, chlorine, It is what consists of anions guided from ligands, such as a carbon monoxide, and them. Halogen systems, such as a bromine and iodine; for example Pd 2 PdCl₂, Pd (OAc) 4 PdCl₂ (PPh₃) (PPh₃) two -- Li -- two -- PdCl -- four -- Na -- two -- PdCl -- four -- Pd (OCOCF₃) -- two -- Pd -- [-- CH -- three -- COCH=C (O-) -- CH -- three --] -- two -- PtCl -- two -- Co -- two -- (-- CO --) -- eight -- [-- Rh (OAc) -- two --] -- two -- RhCl (PPh₃) -- three -- Ru -- three -- (-- CO --) -- 12 -- etc. -- mentioning -- having -- Pd (OAc)₂, Pd (OCOCF₃)₂, PdCl₂, Co₂(CO) 8, [Rh(OAc)₂]₂, Pd[CH₃ COCH=C (O-) CH₃]₂, etc. are mentioned preferably. Pd (OAc)₂ and Pd (OCOCF₃)₂ are mentioned more preferably. The amount of the metallic compounds used used for this reaction is a 0.001 - 3 time mol to the compound of a general formula [1], or its salt, and is 0.01 - equimolar preferably. Moreover, although all the things usually used are contained as an oxidizer used if needed, a copper(II) chloride, copper acetate (II), a manganese dioxide (IV), potassium peroxodisulfate, perchloric acid, a silver chloride (I), silver acetate (I), a benzoquinone, etc. are mentioned, a copper(II) chloride, copper acetate (II), and a manganese dioxide (IV) are mentioned, and a manganese dioxide (IV) is mentioned more preferably, for example. Moreover, in the manufacturing method of this invention, although an oxidizer is used if needed, its approach of using an oxidizer is desirable. The amount of the oxidizer used used if needed is a 0.001 - 10 time mol to the compound of a general formula [1], or its salt, and is a 0.01 - 3 time mol preferably. Under a carbon monoxide ambient atmosphere, this reaction may be pressurized and carried out to 200 atmospheric pressures if needed, although what is necessary is just to carry out by ordinary pressure. What is necessary is just to usually carry out preferably 20-200 degrees C of this reaction at 50-120 degrees C for 10 minutes to 24 hours.

[0017] The compound of a [manufacturing method 2] general formula [2] or its salt can be manufactured from the compound of a general formula [1], or its salt by the root of the following manufacturing method 2 which goes via the metal complex of a general formula [3].

[Formula 2]



"R¹, R², R³, R⁴, M, Y, and X mean the same semantics as the above among a formula."

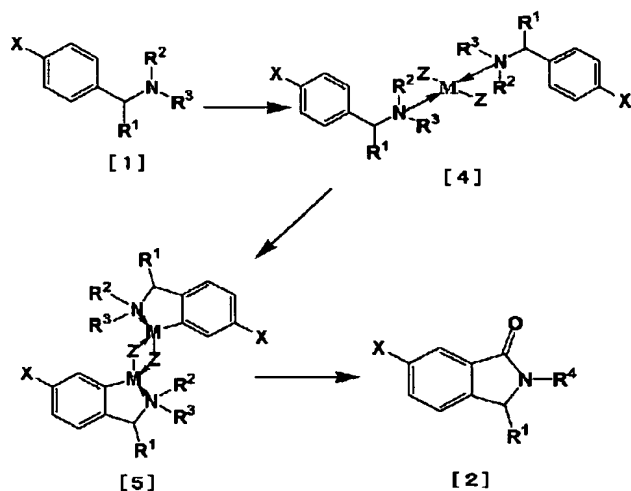
[0018] (1) The metal complex of the process general formula [3] of the metal complex of a general formula [3] can be manufactured by making the compound of a general formula [1], or its salt react with metallic compounds. As a solvent used for this reaction, for a reaction, that what is necessary is just what is not bad influence ***** for example aliphatic hydrocarbon [, such as n-hexane and a cyclohexane,]; --

halogenated hydrocarbon [, such as a methylene chloride and chloroform,]; -- a tetrahydrofuran -- Ether, such as 1 and 2-dimethoxyethane and dioxane; Benzene, Toluene And aromatic hydrocarbon [, such as a xylene,]; Nitril, such as organic-acids [, such as an acetic acid and trifluoroacetic acid,]; and an acetonitrile, is mentioned. sulfoxides [, such as dimethyl sulfoxide,]; -- amides [, such as N.N-dimethylformamide,]; -- ester [, such as ethyl acetate,]; -- these solvents You may mix and use it. Moreover, as metallic compounds used for this reaction, Pd (OAc)₂, Pd (OCOCF₃)₂, etc. are mentioned, and that amount used should just be more than equimolar to the compound of a general formula [1], or its salt, for example. What is necessary is just to usually carry out this reaction at 0-150 degrees C for 10 minutes to 24 hours. Moreover, the metal complex of the general formula [3] obtained at this reaction may be used for the next reaction, without isolating.

[0019] (2) The compound of a general formula [2], the compound of the process general formula [2] of the salt, or its salt can be manufactured by making the metal complex of a general formula [3] react with a carbon monoxide. As a solvent used for this reaction, for a reaction, that what is necessary is just what is not bad influence ***** for example aliphatic hydrocarbon [, such as n-hexane and a cyclohexane,]; -- halogenated hydrocarbon [, such as a methylene chloride and chloroform,]; -- a tetrahydrofuran -- Ether, such as 1 and 2-dimethoxyethane and dioxane; Benzene, Toluene and aromatic hydrocarbon [, such as a xylene,]; -- sulfoxides [, such as dimethyl sulfoxide,]; -- amides [, such as N.N-dimethylformamide,]; -- ester [, such as ethyl acetate,]; -- organic-acids [, such as an acetic acid and trifluoroacetic acid,]; -- a methanol And nitril, such as alcohols [, such as ethanol]; and an acetonitrile, is mentioned, and these solvents may be mixed and used. What is necessary is just to usually carry out this reaction at 0-150 degrees C for 10 minutes to 24 hours. Under a carbon monoxide ambient atmosphere, this reaction may be pressurized and carried out to 200 atmospheric pressures if needed, although what is necessary is just to carry out by ordinary pressure.

[0020] The compound of a [manufacturing method 3] general formula [2] or its salt can be manufactured from the compound of a general formula [1], or its salt by the root of the following manufacturing method 3 which goes via a general formula [4] and the metal complex of [5].

[Formula 3]



"R1, R2, R3, R4, M, X, and Z have the same semantics as the above among a formula."

[0021] (1) The metal complex of the process general formula [4] of the metal complex of a general formula [4] can be manufactured by making the compound of a general formula [1], or its salt react with metallic compounds. As a solvent used for this reaction, for a reaction, that what is necessary is just what is not bad influence ***** for example aliphatic hydrocarbon [, such as n-hexane and a cyclohexane,]; -- halogenated hydrocarbon [, such as a methylene chloride and chloroform,]; -- a tetrahydrofuran -- Ether, such as 1 and 2-dimethoxyethane and dioxane; Benzene, Toluene and aromatic hydrocarbon [, such as a xylene,]; -- sulfoxides [, such as dimethyl sulfoxide,]; -- amides [, such as N.N-dimethylformamide,]; -- ester [, such as ethyl acetate,]; -- organic-acids [, such as an acetic acid and trifluoroacetic acid,]; -- a methanol And nitril, such as alcohols [, such as ethanol]; and an acetonitrile, is mentioned, and these solvents may be mixed and used. As metallic compounds used for this reaction, Pd (OAc)₂, Pd (OCOCF₃)₂, PdCl₂, PtCl₂, etc. are mentioned, and that amount used should just be more than equimolar to the compound of a general formula [1], or its salt, for example. What is necessary is just to usually carry out this reaction at 0-150 degrees C for 10 minutes to 24 hours. Moreover, the metal complex of the general formula [4] obtained at this reaction may be used for the next reaction as it is, without isolating.

[0022] (2) The compound of the process general formula [5] of the metal complex of a general formula [5] can be manufactured by making the metal complex of a general formula [4] react with silver salt. As a solvent used for this reaction, for a reaction, that what is necessary is just what is not bad influence ***** for example aliphatic hydrocarbon [, such as n-hexane and a cyclohexane,]; -- halogenated hydrocarbon [, such as a methylene chloride and chloroform,]; -- a tetrahydrofuran -- Ether, such as 1 and 2-dimethoxyethane and dioxane; Benzene, Toluene And aromatic hydrocarbon [, such as a xylene,]; Nitril, acetones, etc., such as an acetonitrile, are mentioned. sulfoxides [, such as dimethyl sulfoxide,]; -- amides [, such as N.N-dimethylformamide,]; -- ester [, such as ethyl acetate,]; -- organic-acids [, such as an acetic acid and trifluoroacetic acid]; -- these solvents You may mix and use it. Especially as silver salt used for this reaction, although not limited, tetrafluoroboric acid silver etc. is mentioned and that amount used should just be an equimolar - 3 time mol to the metal complex of a general formula [4], for example. What is necessary is just to usually carry out this reaction at 0-150 degrees C for 10 minutes to 48 hours. Moreover, the compound of the general formula [5] obtained at this reaction may be used for the next reaction as it is, without isolating.

[0023] (3) The compound of a general formula [2], the compound of the process general formula [2] of the salt, or its salt can be manufactured by making the metal complex of a general formula [5] react with a carbon monoxide. As a solvent used for this reaction, for a reaction, that what is necessary is just what is not bad influence ***** for example aliphatic hydrocarbon [, such as n-hexane and a cyclohexane,]; -- halogenated hydrocarbon [, such as a methylene chloride and chloroform,]; -- a tetrahydrofuran -- Ether, such as 1 and 2-dimethoxyethane and dioxane; Benzene, Toluene and aromatic hydrocarbon [, such as a xylene,]; -- sulfoxides [, such as dimethyl sulfoxide,]; -- amides [, such as N.N-dimethylformamide,]; -- ester [, such as ethyl acetate,]; -- organic-acids [, such as an acetic acid and trifluoroacetic acid,]; -- a methanol And nitril, such as alcohols [, such as ethanol]; and an acetonitrile, is mentioned, and these solvents may be mixed and used. What is necessary is just to usually carry out this reaction at 0-150 degrees C for 10 minutes to 24 hours. Under a carbon monoxide ambient atmosphere, this reaction may be

pressurized and carried out to 200 atmospheric pressures if needed, although what is necessary is just to carry out by ordinary pressure.

[0024] In the above-mentioned manufacturing methods 1, 2, and 3, a general formula [1] and the compound of [2] can also be made into a salt, and can mention the salt in basic groups, such as an amino group usually known, as those salts. As a salt in a basic group, a salt with sulfonic acids, such as salt [with organic carboxylic acids, such as a salt; tartaric acid with mineral acids, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid and a sulfuric acid, a formic acid, a lactic acid, a citric acid, a trichloroacetic acid, and trifluoroacetic acid]; and methansulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, a mesitylene sulfonic acid, and a naphthalene sulfonic acid, etc. can be mentioned, for example.

[0025] In the above-mentioned manufacturing methods 1, 2, and 3, the compound of a general formula [2] or its salt can carry out deprotection to the 57th volume (Journal of Organic Chemistry) of journal OBU organic chemistry, No. 23, the 6239th term - the 6256th term (1992) according to the approach of a publication, and, subsequently can lead it to the quinolone derivative represented T-3811 or its salt according to an approach given in JP,11-269179,A. Furthermore, after performing deprotection, a new amino protective group may be introduced if needed. Moreover, the compound of the obtained general formula [2] or its salt may be used for the next reaction as it is, without isolating.

[0026] Next, although the example of reference and an example explain the manufacturing method of this invention, this invention is not limited to these. In addition, all the mixing ratios in an eluate are capacity factors. Moreover, silica gel BW-127ZH (the Fuji SHIRISHIA chemistry company make) was used for the support in a column chromatography.

[Example]

[0027] Example of reference 1R-(+)-1-(4-BUROMO phenyl) ethylamine and 2.36g of hydrochlorides were dissolved in ethanol 20mL, triethylamine 2.09mL, 37% formalin water 2.25mL and 1, and 3-dimethylurea 1.06g was added, and it flowed back for 4 hours. After cooling a reaction mixture to a room temperature, ethyl acetate and water were added and the organic layer was isolated preparatively. The solvent was distilled off for the obtained organic layer under reduced pressure after desiccation with sulfuric anhydride magnesium. A silica gel column chromatography [eluate; ethyl-acetate:methanol=10:1] refines the obtained residue, and it is 5-[(1R) -1-(4-BUROMO phenyl) ethyl]-1 and 3-dimethyl. - 1, 3, and 5-thoria JINAN-2-ON 2.34g was obtained. (75% of yield)

NMR(CDCI₃) delta value: 1.36 (3H, d, J= 6.6Hz), 2.81 (6H, s), 3.9-4.2 (5H, m), 7.20 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.47 (2H, d, J= 8.6Hz) [0028] Example 15-[(1R) -1-(4-BUROMO phenyl) ethyl]-1, 3-dimethyl - 1, 3, and 5-thoria JINAN-2-ON 0.28g was dissolved in acetic-acid 5mL, 0.60g [of manganese dioxides] and acetic-acid palladium 20mg was added, and it agitated at 70 degrees C under the carbon monoxide ambient atmosphere for 7 hours. After carrying out cerite filtration of the reaction mixture, ethyl acetate and water were added and agitated to filtrate, and subsequently, the sodium carbonate was added and it adjusted to pH9. After filtering out insoluble matter, the organic layer was isolated preparatively and the solvent was distilled off under reduced pressure after desiccation with sulfuric anhydride magnesium. the obtained residue -- a silica gel column chromatography [eluate; chloroform-methanol =30:1] -- refining -- N- {(1R)-5-BUROMO-1-methyl-3-oxo--1 and 3-dihydro-2H- iso -- indole-2-IRU} methyl}-N and N'-dimethylurea 0.15g was obtained. (52% of yield)

NMR(CDCI₃) delta value: 1.57 (3H, d, J= 6.8Hz), 2.82 (3H, d, J= 4.6Hz) 3.01 (3H, s), 4.5-4.8 (1H, m), 4.9-5.4 (2H, m), 7.31 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.69 (1H, dd, J= 1.7, 7.8Hz), 7.97 (1H, d, J= 1.7Hz) [0029] Example 25-[(1R) -1-(4-BUROMO phenyl) ethyl]-1, 3-dimethyl - 1, 3, and 5-thoria JINAN-2-ON 0.31g was dissolved in acetic-acid 5mL, and 0.60g [of manganese dioxides] and acetic-acid palladium 22mg was added, and the bottom of a carbon monoxide ambient atmosphere, and after agitating at 70 degrees C for 3 hours, water 5mL and 2.0g of ammonium chlorides were added, and it flowed back for 5 hours. After carrying out cerite filtration of the reaction mixture, ethyl acetate and water were added and agitated to filtrate, and subsequently, the sodium carbonate was added and it adjusted to pH9. After filtering out insoluble matter, the organic layer was isolated preparatively and the solvent was distilled off under reduced pressure after desiccation with sulfuric anhydride magnesium. the obtained residue -- a silica gel column chromatography [eluate; hexane:ethyl-acetate =1:1] -- refining -- the (3R)-6-BUROMO-3-methyl -2 and 3-dihydro -1H-iso indole-1-ON 42mg was obtained. (18% of yield)

NMR(CDCI₃) delta value: 1.49 (3H, d, J= 6.8Hz), 4.5-4.9 (1H, m), 7.31 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.69 (1H, dd, J= 1.7, 7.8Hz), 7.96 (1H, d, J= 1.7Hz) [0030] Example 3R-(+)-1-(4-BUROMO phenyl) ethylamine 0.10g was dissolved in acetonitrile 10mL, acetic-acid palladium 0.11g was added, and it flowed back for 5 hours. After having added sulfuric anhydride magnesium after cooling a reaction mixture, agitating for 20 minutes at the

room temperature and filtering out insoluble matter, the solvent was distilled off under reduced pressure. The obtained residue was separated by n-hexane and 0.14g of yellow solids was obtained. The 85mg of the above-mentioned solids was dissolved in methanol 2mL, and it agitated at the room temperature under the carbon monoxide ambient atmosphere for 23 hours. After adding ethyl acetate to a reaction mixture, insoluble matter was filtered out, and sequential washing was carried out in 1 mol/L hydrochloric acid, water, and a saturation sodium-hydrogencarbonate water solution. After drying the obtained organic layer with sulfuric anhydride magnesium, the solvent was distilled off under reduced pressure. the obtained residue -- a silica gel column chromatography [eluate;n-hexane:ethyl-acetate =1:2] -- refining -- the (3R)-6-BUROMO-3-methyl -2 and 3-dihydro -1H-iso indole-1-ON 14mg was obtained. (17% of yield) The physical-properties value of this compound was in agreement with the physical-properties value of the compound obtained in the example 2.

[0031] The solvent was distilled off, after having dissolved example 4R-(+)-1-(4-BUROMO phenyl) ethylamine 0.40g in methanol 6mL, adding 0.18g of palladium chlorides and agitating for 3 hours. The solvent was distilled off, after having added acetone 10mL and 0.38g of tetrafluoroboric acid silver to the obtained residue, agitating at the room temperature under protection from light for 6 hours and filtering out insoluble matter. Ethyl acetate and water were added to the obtained residue, and 2 mol/L hydrochloric acid adjusted to pH2. The organic layer was isolated preparatively, it dried with sulfuric anhydride magnesium after washing with water, the solvent was distilled off under reduced pressure, and 0.41 g of brown oily matter was obtained. The 100mg of the above-mentioned oily matter was dissolved in methanol 3mL, and it agitated at the room temperature under the carbon monoxide ambient atmosphere for 2 hours. After adding ethyl acetate to a reaction mixture, insoluble matter was filtered out and sequential washing of the filtrate was carried out with 1 mol/L hydrochloric acid and water. the bottom of the reduced pressure after drying the obtained organic layer with sulfuric anhydride magnesium -- a solvent -- distilling off -- the (3R)-6-BUROMO-3-methyl -2 and 3-dihydro -1H-iso indole-1-ON 30mg was obtained. (27% of yield) The physical-properties value of this compound was in agreement with the physical-properties value of the compound obtained in the example 2.

[Effect of the Invention] This invention is useful as a industrial manufacturing method of an iso in DORON derivative useful as a manufacture raw material of the quinolone derivative represented by T-3811 which is the useful antimicrobial agent which is an outstanding antimicrobial agent indicated by the international public presentation number WO 97/No. 29102, or its salt.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-328979

(P2001-328979A)

(43) 公開日 平成13年11月27日 (2001. 11. 27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	データベース (参考)
C 0 7 D 209/46		C 0 7 D 209/46	4 C 2 0 4
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0 4 H 0 3 9

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2001-70310 (P2001-70310)

(22) 出願日 平成13年3月13日 (2001. 3. 13)

(31) 優先権主張番号 特願2000-71383 (P2000-71383)

(32) 優先日 平成12年3月15日 (2000. 3. 15)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003698
富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

(72) 発明者 村上 誠
富山県富山市下奥井1丁目6番27号

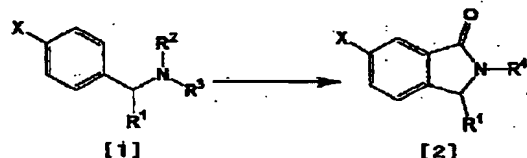
Fターム (参考) 4C204 AB04 BB04 CB04 DB02 DB30
EB02 EB03 FB01 GB24
4H039 CA42 CC50

(54) 【発明の名称】 イソインドロン誘導体の製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】優れた抗菌剤であるT-3811に代表されるキノロン誘導体の製造原料として有用なイソインドロン誘導体又はその塩の工業的製造法の提供。

【解決手段】一般式〔2〕で表されるイソインドロン誘導体又はその塩を得る製造方法において、フェニルアルキルアミン誘導体〔1〕及び一酸化炭素を金属化合物の存在下、一段階又は多段階で反応させるイソインドロン誘導体又はその塩の工業的製造法として有用である。



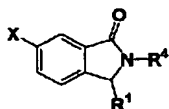
「式中、Xは、水素原子又はハロゲン原子を；R¹はアルキル基を；R²は水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基をそれぞれ示す。」

1

【特許請求の範囲】

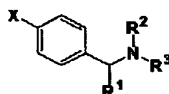
【請求項1】一般式

【化1】



「式中、Xは、水素原子またはハロゲン原子を；R¹はアルキル基を；R⁴は水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基を、それぞれ示す。」で表されるイソインドロン誘導体またはその塩を得る製造方法において、一般式

【化2】



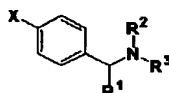
「式中、XおよびR¹は、上記と同じ意味を有し；R²およびR³は、同一または異なって水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル基、R²およびR³が一緒になって置換されていてもよいアルキリデン基またはR²およびR³が互いに末端で結合し、隣接する窒素原子とともに形成する飽和もしくは不飽和の置換されていてもよい3～8員の単環式もしくは二環式含窒素複素環式基を、それぞれ示す。」で表されるフェニルアルキルアミン誘導体に一酸化炭素を金属化合物の存在下、一段階または多段階で反応させることを特徴とするイソインドロン誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項2】一酸化炭素を反応させる方法が、下記の

(1)、(2)または(3)の方法である請求項1に記載のイソインドロン誘導体またはその塩の製造法。

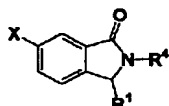
(1)一般式

【化3】



「式中、X、R¹、R²およびR³は、上記と同じ意味を有する。」で表されるフェニルアルキルアミン誘導体に金属化合物の存在下、さらに酸化剤の存在下または非存在下において一酸化炭素を反応させることを特徴とする一般式

【化4】

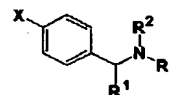


「式中、R¹、R⁴およびXは、上記と同じ意味を有する。」で表されるイソインドロン誘導体またはその塩の製造法；

(2)一般式

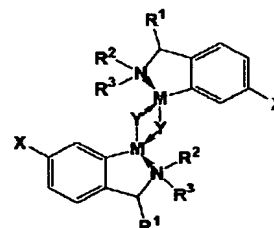
【化5】

2



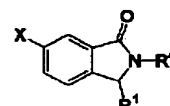
「式中、X、R¹、R²およびR³は、上記と同じ意味を有する。」で表されるフェニルアルキルアミン誘導体に金属化合物を反応させ、一般式、

【化6】



「式中、X、R¹、R²およびR³は、上記と同じ意味を有し；Mは、金属原子を；Yは、置換されていてもよいアセタト基を、それぞれ示す。」で表される金属錯体を得、次いで、一酸化炭素を反応させることを特徴とする、一般式、

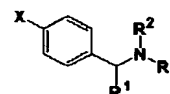
【化7】



「式中、R¹、R⁴およびXは、上記と同じ意味を有する。」で表されるイソインドロン誘導体またはその塩の製造法；

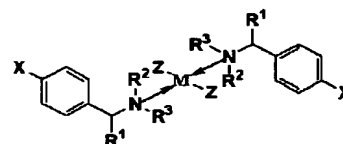
(3)一般式

【化8】



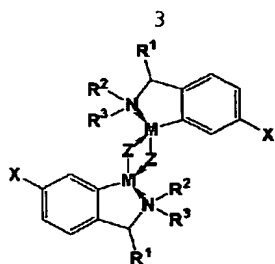
「式中、X、R¹、R²およびR³は、上記と同じ意味を有する。」で表されるフェニルアルキルアミン誘導体に金属化合物を反応させ、一般式、

【化9】

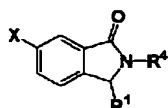


「式中、X、R¹、R²、R³およびMは、上記と同じ意味を有し；Zは、ハロゲン原子もしくは置換されていてもよいアセタト基を、それぞれ示す。」で表される錯体を得、次いで銀塩を反応させ、一般式、

【化10】



「式中、X、R¹、R²、R³、MおよびZは、上記と同じ意味を有する。」で表される金属錯体を得、次いで一酸化炭素を反応させることを特徴とする、一般式、
【化11】



「式中、R¹、R⁴およびXは、上記と同じ意味を有する。」で表されるイソインドロン誘導体またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

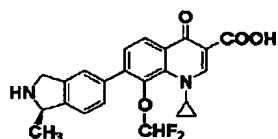
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、国際公開W097/29102に開示された優れた抗菌剤であるキノロン誘導体の製造原料として有用なイソインドロン誘導体の製造法に関するものである。

【0002】

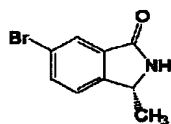
【従来の技術】国際公開W097/29102に開示されたキノロン誘導体のうち、1-アルキル-5-イソインドリン誘導体を有する化合物、とりわけ、T-3811と名付けられた次の化合物

【化12】



は、抗菌剤として優れた化合物である。そして、国際公開W099/21849には、T-3811の製造中間体として次式

【化13】



で表される(3R)-6-ブromo-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オンが使用できることが記載されている。従来、この3-アルキル-6-ハロゲノイソインドロン誘導体は、フェニルアルキルアミン誘導体にアルキルリチウムまたはアリールリチウムなどのリチオ化剤によるリチオ化を経由する方法で製造されていた(特開平11-269179号)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来の3-アルキル-6-ハロゲノイソインドロン誘導体の合成法において

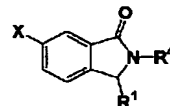
4

は、その工程数が多く、さらに低温の反応条件が必要となるアルキルリチウムまたはアリールリチウムなどのリチオ化剤を、原料に対して2等量使用しなければならず、工業的に不利であり、より優れた製造法が求められていた。

【0004】

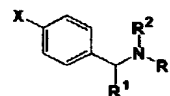
【課題を解決するための手段】本発明者は、3-アルキル-6-ハロゲノイソインドロン誘導体を簡便に得る製造法を見出すべく鋭意研究を行った。その結果、一般式

10 【化14】



「式中、Xは、水素原子またはハロゲン原子を；R¹はアルキル基を；R⁴は水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基を、それぞれ示す。」で表されるイソインドロン誘導体またはその塩を得る製造方法において、一般式

【化15】



「式中、XおよびR¹は、上記の同様の意味を有し；R²およびR³は、同一または異なって水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル基、R²およびR³が一緒になって置換されていてもよいアルキリデン基またはR²およびR³が互いに末端で結合し、隣接する窒素原子とともに形成する飽和もしくは不飽和の置換されていてもよい3～8員の単環式もしくは二環式含窒素複素環式基を、それぞれ示す。」で表されるフェニルアルキルアミン誘導体に一酸化炭素を金属化合物の存在下、一段階または多段階で反応させることを特徴とするイソインドロン誘導体またはその塩の製造方法が優れた工業的製造法であることを見出し、本発明を完成するに至った。

30

40

【0005】以下、本発明を詳細に説明する。本明細書において特に断らない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルなどの直鎖状または分枝鎖状C₁₋₁₀アルキル基を；低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルおよびペンチルなどの直鎖状または分枝鎖状C₁₋₅アルキル基を；アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの直鎖状または分枝鎖状C₂₋₁₀アルケニル基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、イソブ

50

ロベニル、ブテニルおよびペンテニルなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{2-5} アルケニル基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基を；アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-10} アルコキシ基を；低級アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシおよびベンチルオキシなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{1-5} アルコキシ基を；

【0006】アルカノイルオキシ基とは、たとえば、アセトキシ、プロパノイルオキシ、*n*-ブタノイルオキシ、ヒバロイルオキシなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{1-10} アルカノイルオキシ基を；アルカノイルオキシアルキル基とは、たとえば、アセトキシメチル、プロパノイルオキシメチル、*n*-ブタノイルオキシメチル、ヒバロイルオキシメチル、1-アセトキシエチル、1-プロパノイルオキシエチル、1-*n*-ブタノイルオキシエチル、1-ヒバロイルオキシエチルなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{1-10} アルカノイルオキシ基で置換されたアルキル基を；アルコキシアルキル基とは、たとえば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n*-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、*sec*-ブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、ベンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル、ヘプチルオキシメチル、オクチルオキシメチル、1-メトキシエチル、1-エトキシエチル、1-*n*-プロポキシエチル、1-イソプロポキシエチル、1-*n*-ブトキシエチルなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{1-10} アルコキシ基で置換されたアルキル基を；

【0007】 N,N' -ジアルキルウレイド基とは、たとえば、 N,N' -ジメチルウレイド、 N,N' -ジエチルウレイドおよび N,N' -ジイソプロピルウレイドを； N,N' -ジアルキルウレイドアルキル基とは、たとえば、 N,N' -ジメチルウレイドメチル、 N,N' -ジエチルウレイドメチル、 N,N' -ジイソプロピルウレイドメチル、 N,N' -ジメチルウレイドエチルおよび N,N' -ジエチルウレイドエチルなどの N,N' -ジアルキルウレイド基で置換されたアルキル基を；

【0008】アルキリデン基とは、たとえば、エチリデン、*n*-プロピリデンおよびイソプロピリデンなどの C_{1-10} アルキリデン基を；低級アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルお

およびベンチルオキシカルボニルなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{1-5} アルコキシ- CO -基を；低級アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノおよびジペンチルアミノなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{1-5} アルキル基で置換されたアミノ基を；アリール基とは、たとえば、フェニルおよびナフチル基を；

【0009】含窒素複素環式基とは、たとえば、アジリジニル、アゼチジニル、ベルヒドロアゼビニル、ベルヒドロアゾシニル、ピロリル、ピロリジニル、ビベリジニル、ビペラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジニル、ビリミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キノリル、ジヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キヌクリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニル、インダゾリルおよびトリアジナノニル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい3員～8員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；複素環式基とは、該環を形成する異項原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1つ以上の異項原子を含む4員、5員もしくは6員環またはそれらの縮合環、たとえば、オキセタニル、チエタニル、アゼチジニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ビリジニル、キノリル、ビリミジニル、モルホリニル、モルホリノ、ビベリジノ、ビペラジニル、ピロリジノニル、ビベリジノニル、ヘキサヒドロトリアジニル、トリアジナノニル、ジヒドロキノニル、テトラヒドロキノニルおよびイミダゾリジニル基を；金属原子とは、パラジウム、白金、コバルト、ルテニウム、ロジウムおよびニッケルなどの遷移金属原子などをそれぞれ意味する。

【0010】アミノ基および低級アルキルアミノ基のアミノ保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、 α -ブromoベンジルオキシカルボニル、(モノ-、ジ-、トリ-)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、*tert*-アミルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオ

キシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニルおよびビバロイルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホンおよびp-トルエンスルホンなどのアルキル-もしくはアリール-スルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジ-低級アルキルアミノ-低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアル-低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリール-もしくはジアル-低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；1,3-ジメチル-1,3,5-トリアジナノニルなどの含窒素複素環式基；ならびにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0011】カルボキシ保護基としては、通常のカルボキシ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ブチルおよびtert-ブチルなどのアルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス(p-メトキシフェニル)メチルなどのアルアルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-プロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホンベンゾイルメチルなどのアシル-低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲン-低級アルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキルシリル-低級アルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびビバロイルオキシメチルなどのアシルオキシ-低級アルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシニイミドメチルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ-低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル-低級アルコキシ

-低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ-低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基；ならびにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0012】ヒドロキシ保護基としては、通常のヒドロキシ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリプロモエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ビバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの置換低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、1-エトキシエチルおよび1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルザキシ-および低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホンおよびp-トルエンスルホンなどの低級アルキル-およびアリール-スルホニル基；ならびにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチ

ルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0013】 R^2 および R^3 のアルキル基、 R^2 および R^3 が一緒になったアルキリデン基ならびに R^2 および R^3 が互いに末端で結合して、隣接する窒素原子とともに形成する飽和または不飽和の3～8員の単環式もしくは二環式含窒素複素環式基； R^4 のアルキル基およびアルケニル基；Yのアセタ基；Zのアセタ基の置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、アルコキシ基、アルカノイルオキシ基、イソインドロニル基、N、N'-ジアルキルウレイド基およびハロゲン原子で置換された低級アルキル基などが挙げられ、これらの一つ以上の基で R^2 、 R^3 および R^4 の各置換基がさらに置換されていてもよい。

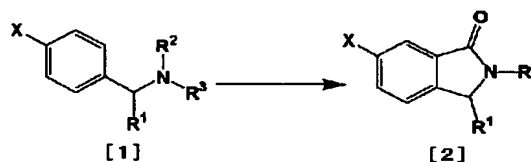
【0014】本発明の製造法において、好ましくは、 R^2 および R^3 が、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または R^2 および R^3 が、一緒になって置換されていてもよいアルキリデン基もしくは R^2 および R^3 が、互いに末端で結合して、隣接する窒素原子とともに形成する飽和または不飽和の置換されていてもよい3～8員の単環式もしくは二環式含窒素複素環式基が挙げられ、よりさらに好ましくは、N、N'-ジアルキルトリアジナニル基が挙げられる。さらに一層好ましくは、N、N'-ジメチルトリアジナニル基が挙げられる。また、好ましくは、 R^4 が、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、イソインドロニルおよびアルケニル基並びにN、N'-ジアルキルウレイドアルキル基が挙げられ、さらに好ましくは、メチル基、エチル基、イソインドロニルメチル基、置換されていてもよいアルケニル、アルコキシアルキルおよびアルカノイルオキシアルキル基ならびにN、N'-ジアルキルウレイドメチル基が挙げられる。よりさらに好ましくは、N、N'-ジアルキルウレイドメチル基が挙げられ、さらに一層好ましくは、N、N'-ジメチルウレイドメチル基が挙げられる。また、好ましくは、Mがパラジウム、白金が挙げられ、より好ましくは、パラジウムが挙げられる。また、好ましくは、Yが、ハロゲン原子で置換されていてもよいアセタ基が挙げられ、より好まし

くは、フッ素原子で置換されていてもよいアセタ基が挙げられ、よりさらに好ましくはアセタ基が挙げられる。また、好ましくは、Zが、ハロゲン原子で置換されていてもよいアセタ基が挙げられ、より好ましくは、フッ素原子で置換されていてもよいアセタ基が挙げられ、よりさらに好ましくはアセタ基が挙げられる。

【0015】次に、本発明の製造方法について説明する。なお、本発明の製造法の説明においてAcは、アセチル基を；Phは、フェニル基を示す。

〔製造法1〕

〔式1〕



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびXは、上記と同じ意味を有する。」

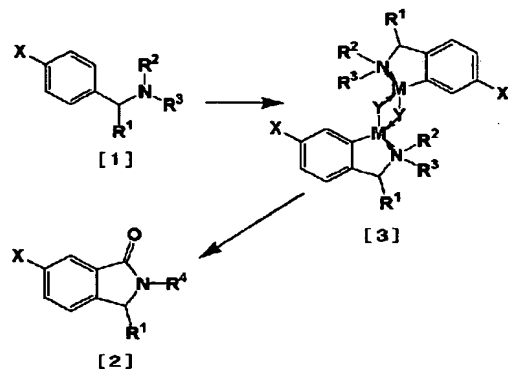
【0016】(1)一般式〔2〕の化合物またはその塩

の製法
一般式〔2〕の化合物またはその塩は、一般式〔1〕の化合物またはその塩を金属化合物の存在下、酸化剤の存在下または非存在下に一酸化炭素と反応させることにより製造することができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響及ぼさないものであればよく、たとえば、n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機酸類；ならびにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。この反応に使用される金属化合物とは、パラジウム、白金、コバルト、ルテニウム、ロジウムおよびニッケルなどの遷移金属原子とギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、フェニル酢酸、ジフェニル酢酸、トリフェニル酢酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、メチル安息香酸、ジメチル安息香酸およびトリフルオロ安息香酸などのカルボン酸系；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、フェニル酢酸、ジフェニル酢酸、トリフェニル酢酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、メチル安息香酸、ジメチル安息香酸およびトリフルオロ安息香酸などのカルボン酸から導かれたアミド系；トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、炭素数1～6のアルキル基を有するトリアルキルホスフィンおよび炭素数1～6のアルキル基を有するトリアルコキシホスフィンなど

のホスフィン系；アセチルおよびアセトンなどの1, 3-ジケトン系；フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などのハロゲン系；一酸化炭素などの配位子ならびにそれらから誘導される陰イオンから構成されるものであり、たとえば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 Li_2PdCl_4 、 Na_2PdCl_4 、 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ 、 $\text{Pd}[\text{CH}_3\text{COCH}=\text{C}(\text{O}-)\text{C}_6\text{H}_5]_2$ 、 PtCl_2 、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 、 $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ 、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ などが挙げられ、好ましくは、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 、 $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ および $\text{Pd}[\text{CH}_3\text{COCH}=\text{C}(\text{O}-)\text{C}_6\text{H}_5]_2$ などが挙げられ、より好ましくは、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ および $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ が挙げられる。この反応に使用される金属化合物の使用量は、一般式[1]の化合物またはその塩に対して、0.001~3倍モルであり、好ましくは、0.01~等モルである。また、必要に応じて使用される酸化剤としては、通常使用されるものがすべて含まれるが、たとえば、塩化銅(II)、酢酸銅(II)、二酸化マンガン(IV)、ペルオキシ二硫酸カリウム、過塩素酸、塩化銀(I)、酢酸銀(I)およびベンゾキノンなどが挙げられ、好ましくは、塩化銅(II)、酢酸銅(II)および二酸化マンガン(IV)が挙げられ、より好ましくは、二酸化マンガン(IV)が挙げられる。また、本発明の製造法においては、酸化剤は、必要に応じて使用されるが、酸化剤を使用する方法が好ましい。必要に応じて使用される酸化剤の使用量は、一般式[1]の化合物またはその塩に対して、0.001~10倍モルであり、好ましくは0.01~3倍モルである。この反応は、一酸化炭素雰囲気下、常圧で実施すればよいが、必要に応じ、200気圧まで加圧して実施してもよい。この反応は、通常、20~200°C、好ましくは50~120°Cで10分~24時間実施すればよい。

【0017】製造法2 一般式[2]の化合物またはその塩は、一般式[3]の金属錯体を経由する次の製造法2のルートにより、一般式[1]の化合物またはその塩から製造することができる。

【式2】



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 M 、 Y および X は、上記と同じ意味を意味する。」

【0018】(1)一般式[3]の金属錯体の製法

一般式[3]の金属錯体は、一般式[1]の化合物また

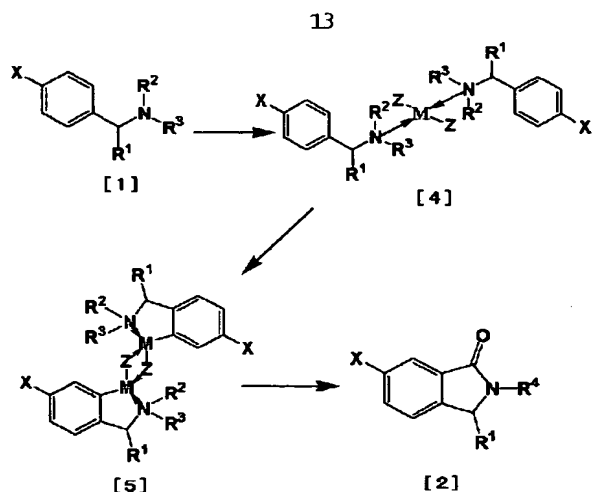
はその塩を金属化合物と反応させることにより製造することができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響及ぼさないものであればよく、たとえば、 n -ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類； N,N -ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機酸類；ならびにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。また、この反応に使用される金属化合物としては、たとえば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ および $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ などが挙げられ、その使用量は、一般式[1]の化合物またはその塩に対して等モル以上であればよい。この反応は、通常、0~150°Cで10分~24時間実施すればよい。また、この反応で得られた一般式[3]の金属錯体は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

【0019】(2)一般式[2]の化合物またはその塩の製法

一般式[2]の化合物またはその塩は、一般式[3]の金属錯体を一酸化炭素と反応させることにより製造することができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響及ぼさないものであればよく、たとえば、 n -ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類； N,N -ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機酸類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；ならびにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。この反応は、通常、0~150°Cで10分~24時間実施すればよい。この反応は、一酸化炭素雰囲気下、常圧で実施すればよいが、必要に応じ、200気圧まで加圧して実施してもよい。

【0020】製造法3 一般式[2]の化合物またはその塩は、一般式[4]および[5]の金属錯体を経由する次の製造法3のルートにより、一般式[1]の化合物またはその塩から製造することができる。

【式3】



「式中、R¹、R²、R³、R⁴、M、XおよびZは、上記と同じ意味を有する。」

【0021】(1) 一般式[4]の金属錯体の製法

一般式[4]の金属錯体は、一般式[1]の化合物またはその塩を金属化合物と反応させることにより製造することができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響及ぼさないものであればよく、たとえば、n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機酸類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；ならびにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。この反応に使用される金属化合物としては、たとえば、Pd(OAc)₂、Pd(OCOCF₃)₂、PdCl₂およびPtCl₂などが挙げられ、その使用量は、一般式[1]の化合物またはその塩に対して等モル以上であればよい。この反応は通常、0~150℃で10分~24時間実施すればよい。また、この反応で得られた一般式[4]の金属錯体は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

【0022】(2) 一般式[5]の金属錯体の製法

一般式[5]の化合物は、一般式[4]の金属錯体を銀塩と反応させることにより製造することができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響及ぼさないものであればよく、たとえば、n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸およびト

14

リフルオロ酢酸などの有機酸類；アセトニトリルなどのニトリル類ならびにアセトンなどが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。この反応に使用される銀塩としては、とくに限定されないが、たとえば、テトラフルオロホウ酸銀などが挙げられ、その使用量は、一般式[4]の金属錯体に対して等モル~3倍モルであればよい。この反応は、通常、0~150℃で10分~48時間実施すればよい。また、この反応で得られた一般式[5]の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

【0023】(3) 一般式[2]の化合物またはその塩の製法

一般式[2]の化合物またはその塩は、一般式[5]の金属錯体を一酸化炭素と反応させることにより製造することができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響及ぼさないものであればよく、たとえば、n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機酸類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；ならびにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。この反応は、通常、0~150℃で10分~24時間実施すればよい。この反応は、一酸化炭素雰囲気下、常圧で実施すればよいが、必要に応じ、200気圧まで加圧して実施してもよい。

【0024】上記の製造法1、2および3において、一般式[1]および[2]の化合物は、塩とすることもでき、それらの塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、乳酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩などを挙げることができる。

【0025】上記の製造法1、2および3において、一般式[2]の化合物またはその塩は、たとえば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry) 第57巻、第23号、第6239項~第6256項(1992年)に記載の方法に従い、脱保護を行い、次いで、たとえば、特開平11-269179号に記載の方法に従い、T-3811に代表されるキノロン誘導体またはその塩に導くことができる。さらに、脱保護を行った後、必要に応じ、新たなアミノ保護基の導入を行ってもよい。ま

た、得られた一般式〔2〕の化合物またはその塩は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

【0026】次に本発明の製造法を参考例および実施例で説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、溶離液における混合比は、すべて容量比である。また、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、シリカゲル BW-127ZH（富士シリシア化学社製）を用いた。

【実施例】

【0027】参考例1

R-(+)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミン・塩酸塩2.36gをエタノール20mLに溶解させ、トリエチルアミン2.09mL、37%ホルマリン水2.25mLおよび1,3-ジメチルウレア1.06gを加え、4時間還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液：酢酸エチル：メタノール=10：1〕で精製し、5-〔(1R)-1-(4-ブロモフェニル)エチル〕-1,3-ジメチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン2.34gを得た。（収率75%）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：1.36(3H, d, J=6.6Hz), 2.81(6H, s), 3.9-4.2(5H, m), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.47(2H, d, J=8.6Hz)

【0028】実施例1

5-〔(1R)-1-(4-ブロモフェニル)エチル〕-1,3-ジメチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン0.28gを酢酸5mLに溶解させ、二酸化マンガン0.60gおよび酢酸パラジウム20mgを加え、一酸化炭素雰囲気下、70°Cで7時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過した後、濾液に酢酸エチルおよび水を加え、攪拌し、次いで、炭酸ナトリウムを加え、pH9に調整した。不溶物を濾去した後、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液：クロロホルム-メタノール=30：1〕で精製し、N-〔(1R)-5-ブロモ-1-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル〕メチル-N,N'-ジメチルウレア0.15gを得た。（収率52%）
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：1.57(3H, d, J=6.8Hz), 2.82(3H, d, J=4.6Hz), 3.01(3H, s), 4.5-4.8(1H, m), 4.9-5.4(2H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.69(1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.97(1H, d, J=1.7Hz)

【0029】実施例2

5-〔(1R)-1-(4-ブロモフェニル)エチル〕-1,3-ジメチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン0.31gを酢酸5mLに溶解させ、二酸化マンガン0.60gおよび酢酸パラジウム22mgを加え、一酸化炭素雰囲気下、70°Cで3時間攪拌した後、水5mLおよび塩化アンモ

ニウム2.0gを加え、5時間還流した。反応混合物をセライト濾過した後、濾液に酢酸エチルおよび水を加え、攪拌し、次いで、炭酸ナトリウムを加え、pH9に調整した。不溶物を濾去した後、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液：ヘキサン：酢酸エチル=1：1〕で精製し、(3R)-6-ブロモ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン42mgを得た。（収率18%）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：1.49(3H, d, J=6.8Hz), 4.5-4.9(1H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.69(1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.96(1H, d, J=1.7Hz)

【0030】実施例3

R-(+)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミン0.10gをアセトニトリル10mLに溶解させ、酢酸パラジウム0.11gを加え、5時間還流した。反応混合物を冷却後、無水硫酸マグネシウムを加え、室温で20分間攪拌し、不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をn-ヘキサンで濾取し、黄色固形物0.14gを得た。上記固形物85mgをメタノール2mLに溶解させ、一酸化炭素雰囲気下、室温で23時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた後に不溶物を濾去し、1mol/L塩酸、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液：n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2〕で精製し、(3R)-6-ブロモ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン14mgを得た。（収率17%）

本化合物の物性値は、実施例2で得られた化合物の物性値と一致した。

【0031】実施例4

R-(+)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミン0.40gをメタノール6mLに溶解させ、塩化パラジウム0.18gを加え、3時間攪拌した後、溶媒を留去した。得られた残留物にアセトン10mLおよびテトラフルオロホウ酸銀0.38gを加え、遮光下、室温で6時間攪拌し、不溶物を濾去した後、溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH2に調整した。有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、褐色油状物0.41gを得た。上記油状物100mgをメタノール3mLに溶解させ、一酸化炭素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた後、不溶物を濾去し、濾液を1mol/L塩酸および水で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、(3R)-6-ブロモ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン30mgを得た。（収率27%）

本化合物の物性値は、実施例2で得られた化合物の物性

値と一致した。

【発明の効果】本発明は、国際公開番号W097/29102号に開示される優れた抗菌剤である有用な抗菌剤であるT-38

11に代表されるキノロン誘導体の製造原料として有用なイソインドロン誘導体またはその塩の工業的製造法として有用である。